

CONCE

NUMERO	7811
FECHA DE PUBLICACION	11.5.76

© AT

31 ENE. 1978



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION



A1 447805 780401 C07D 59/116

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
576.818	12.5.75	estadounidense

54 FECHA DE PUBLICIDAD	55 CLASIFICACION INTERNACIONAL	56 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE 3-AMINO DISUSTITUIDO-CETALOSPORINA.

71 SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, Indiana. ESTADOS UNIDOS.

72 INVENTOR (ES)
WAYNE ALFRED SPITZER. De nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)
El mismo solicitante

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.



1

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de nuevos ésteres de ácido 7-amino(o 7-acilamido)-3-(amino disustituído)-3-cefem-4-carboxílico. Los 3-amino-sustituído-cefem-ésteres son intermediarios útiles que pueden ser reducidos con diborano a los correspondientes ésteres 3H-3-cefémicos o, alternativamente, pueden reaccionar con reactivos de Grignard, v.g. bromuro de fenilmagnesio para dar, por ejemplo, el éster 3-fenil-3-cefémico.

5

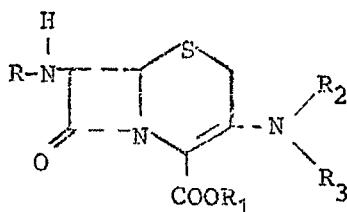
10

Son conocidos en la técnica los compuestos de cefalosporina con una amplia variedad de sustituyentes en la posición 3. Por ejemplo, los compuestos sustituidos en la posición 3 con grupos aciloximetilo, halometilo, halógeno, hidroxilo y sulfonilo son todos conocidos. Los compuestos con un grupo amino disustituído, unido directamente a la posición 3 del anillo de dihidrotiazina, no eran conocidos anteriormente.

15

20

Esta invención proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de ésteres de 3-amino disustituído-cefalosporina representados por la siguiente fórmula general I:



I

25

donde

R es hidrógeno o un grupo acilo  $R'-C(=O)-$ , donde R' es alquilo  $C_1-C_6$ , cianoalquilo  $C_1-C_3$ , fenilo, halofenilo, metilfenilo, hidroxifenilo, nitrofenilo, aminofenilo o metoxifenilo; o

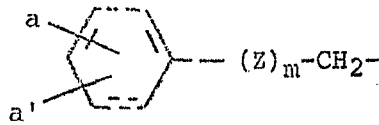
30

R' es un grupo de fórmula



MAY 1976

1



5

donde a y a' son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, nitro, amino o carboxi; Z es oxígeno o azufre y m es 0 o 1; o

R' es un grupo de fórmula



10

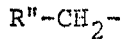
donde P es tienilo, fenilo o un grupo fenilo sustituido de fórmula



15

donde a y a' son los definidos anteriormente, Q es hidroxilo, amino, carboxi o -SO<sub>3</sub>H; o

R' es un grupo de fórmula



20

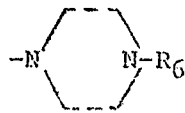
donde R'' es tienilo, furilo, 2-oxazolilo, 2-tiazolilo o 1-tetrazolilo;

R<sub>1</sub> es bencilo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, difenilmetilo, terc-butilo o 2,2,2-tricloroetilo; y

25

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, tomados separadamente, son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, bencilo o feniletilo y cuando se toman juntos con el átomo de nitrógeno unido, son pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o un grupo piperazino 4-sustituido de fórmula

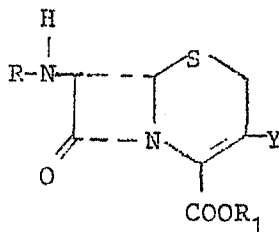
30





1           donde R<sub>6</sub> es alquilo inferior C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un  
 compuesto de fórmula II

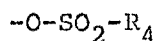
5



II

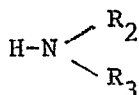
10

donde R y R<sub>1</sub> son los definidos anteriormente e Y es cloro,  
 bromo o un grupo sulfonilo de fórmula



donde R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, halofenilo o metilfenilo,  
 con dos equivalentes molares como mínimo de una amina secun-  
 daria de fórmula:

15



donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son los definidos anteriormente, a una tempera-  
 tura comprendida entre -5° y 35°C, en un disolvente orgánico  
 polar.

20

En la definición anterior de los compuestos de fór-  
 mula I, el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos hidro-  
 carbonados alquílicos de cadena lineal y ramificada tales  
 como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-buti-  
 lo, n-amilo, isoamilo o n-hexilo; "cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se re-  
 fiere a grupos como cianometilo, 2-cianoetilo, 3-cianopropi-  
 lo y 2-cianopropilo; "alquilo inferior C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a  
 grupos hidrocarbonados alquílicos inferiores de cadena lineal  
 y ramificada tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,  
 n-butilo o terc-butilo; "alcoxi inferior C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a  
 metoxi, etoxi, isopropoxi o n-butoxi. En el sentido utilizado

25

30

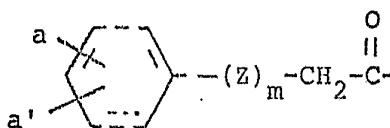


MAY 1976

1 aquí, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Son ilustrativos de los grupos de la definición anterior representados por la siguiente fórmula:

5



10

donde m es 0, los siguientes: fenilacetilo, 4-metilfenilacetilo, 3-etilfenilacetilo, 4-isopropilfenilacetilo, 2-metilfenilacetilo, 4-clorofenilacetilo, 4-nitrofenilacetilo, 4-bromofenilacetilo, 2,4-diclorofenilacetilo, 3-bromofenilacetilo, 4-yodofenilacetilo, 2-fluorfenilacetilo, 3,4-dihidroxifenilacetilo, 4-hidroxifenilacetilo, 3-hidroxifenilacetilo, 2,6-dimetoxifenilacetilo, 3-carboxifenilacetilo, 4-aminofenilacetilo, 3-etoxifenilacetilo, 4-metoxifenilacetilo, 3,4-dimetoxifenilacetilo, 4-terc-butoxifenilacetilo, 2-carboxifenilacetilo, 3-cloro-4-metilfenilacetilo o 3-nitrofenilacetilo. Cuando en

15

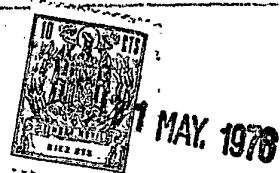
20

la fórmula anterior  $m = 1$  y Z representa -O-, los grupos ilustrativos son los siguientes: fenoxiacetilo, 4-hidroxifenoxiacetilo, 3-hidroxifenoxiacetilo, 4-clorofenoxiacetilo, 3-bromofenoxiacetilo, 3-etilfenoxiacetilo, 4-metilfenoxiacetilo, 3-hidroxi-4-metilfenoxiacetilo, 4-aminofenoxiacetilo, 3-nitrofenoxiacetilo, 2-carboxifenoxiacetilo, 2-clorofenoxiacetilo, 4-terc-butilfenoxiacetilo, 4-metoxifenoxiacetilo, 3,4-dimetoxifenoxiacetilo, 2-aminofenoxiacetilo, 4-isopropoxifenoxiacetilo o 4-nitrofenoxiacetilo. Cuando en la fórmula anterior  $m = 1$

25

30

y Z representa -S- los grupos ilustrativos son los siguientes: fenilmercaptoacetilo, 4-clorofenilmercaptoacetilo, 3-hidroxifenilmercaptoacetilo, 3,4-dimetilfenilmercaptoacetilo, 4-amino-

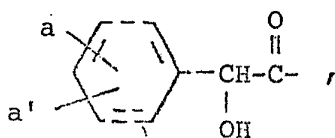


1 fenilmercaptoacetilo, 3,4-diclorofenilmercaptoacetilo, 3-bro-  
mofenilmercaptoacetilo, 4-fluorfenilmercaptoacetilo, 2,6-di-  
fluorfenilmercaptoacetilo, 4-nitrofenilmercaptoacetilo o 3-  
fluorfenilmercaptoacetilo.

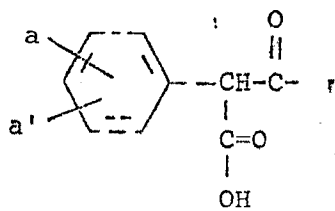
5 Cuando en la fórmula I, R' representa un grupo de  
fórmula



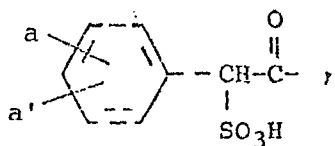
10 los grupos acilo ilustrativos, R'C=O, son el grupo mandelofilo  
de fórmula



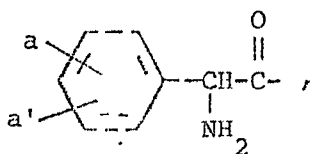
15 el grupo  $\alpha$ -carboxifenilacetilo representado por la siguiente  
fórmula



20 el grupo  $\alpha$ -sulfofenilacetilo representado por la fórmula



25 el grupo fenilglicilo representado por la fórmula



30

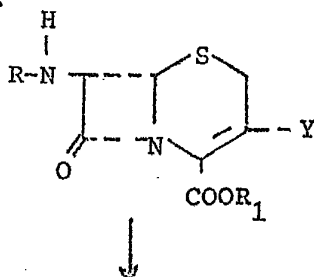


1 así como los grupos 2-tienil-acilo y 3-tienil-acilo donde  
en la fórmula anterior el grupo fenilo está sustituido con  
un anillo 2-tienilo o 3-tienilo.

5 Son ilustrativos de los grupos acilo anteriores  
los siguientes: 4-metilmandeloílo, 4-hidroximandeloílo, 3-  
hidroximandeloílo, 4-aminomandeloílo, 3-bromomandeloílo, 4-  
cloromandeloílo, 3-metil-4-fluormandeloílo, 2-fluormandeloílo,  
4-fluormandeloílo, 4-metoximandeloílo,  $\alpha$ -carboxi-4-metilfenil-  
10 acetilo,  $\alpha$ -carboxi-3,4-diclorofenilacetilo,  $\alpha$ -carboxi-4-hidro  
xifenilacetilo,  $\alpha$ -carboxi-3-hidroxifenilacetilo,  $\alpha$ -carboxi-4-  
aminofenilacetilo,  $\alpha$ -sulfo-4-metilfenilacetilo,  $\alpha$ -sulfo-3,4-  
diclorofenilacetilo,  $\alpha$ -formiloxi-2-tienilacetilo,  $\alpha$ -sulfo-2-  
tienilacetilo, fenilglicilo, 4-hidroxifenilglicilo, 3-clorofe-  
nilglicilo, 3-hidroxifenilglicilo, 4-metoxifenilglicilo,  $\alpha$ -ami-  
15 no-2-tienilacetilo y  $\alpha$ -amino-2-furilacetilo.

20 Cuando en la fórmula anterior R representa un grupo  
de fórmula  $R^mCH_2$ , los grupos acilo ilustrativos son los si-  
guientes: 2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, 2-furilacetilo,  
oxazolil-2-acetilo, tiazolil-2-acetilo y tetrazolil-1-acetilo.

25 Los ésteres de 3-(amino disustituido)cefalosporina  
de fórmula I anterior se preparan por reacción de un 7-amino-  
o 7-acilamino-3-cefem-éster que está directamente sustituido  
en la posición 3 con un átomo de halógeno o un grupo alquil-  
o aril-sulfoniloxi, con la amina secundaria, cíclica o acíclica,  
30  $HN(R_2)(R_3)$ . La reacción es ilustrada por el siguiente  
esquema de reacción.

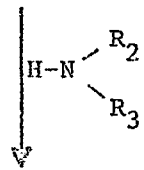


30

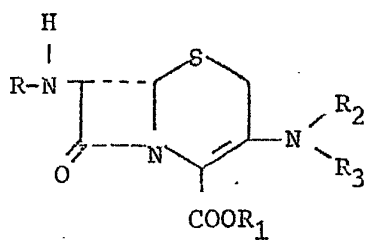


MAY 1976

1

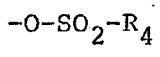


5



10

donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen el significado dado anteriormente e Y es halógeno, preferiblemente cloro o bromo, o un grupo alquil- o aril-sulfoniloxi representado por la fórmula



donde R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, halofenilo o metilfenilo.

15

La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico polar, a una temperatura comprendida entre -5° y 35°C aproximadamente y de preferencia entre 0° y 15°C aproximadamente. Se utilizan 2 moles de la amina secundaria por mol del 3-halo- o 3-sulfoniloxi-3-cefem-éster y generalmente la amina se agrega en ligero exceso sobre los dos equivalentes molares.

20

Después de la adición de la amina secundaria, la mezcla de reacción se agita y se deja calentar a la temperatura ambiente. Generalmente la reacción es completa al cabo de un periodo comprendido entre 1 y 6 horas.

25

Después de la reacción, el producto se extrae de la mezcla de reacción con un disolvente orgánico como acetato de etilo. Por ejemplo, se diluye la mezcla de reacción con una mezcla de salmuera y acetato de etilo, extrayendo el producto en el acetato de etilo. El extracto se lava con salmuera y se seca y evapora para dar el éster de 3-(amino disustituído)cefalosporina de fórmula I.

30



1 MAY. 1976

1 Los disolventes orgánicos polares que pueden utilizarse en la reacción son, por ejemplo, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, pirrolidona-2, los disolventes etéreos de cierta polaridad como tetrahidrofurano o dioxano y los diéteres de glicoles, por ejemplo los éteres dimetílicos de etilenglicol y de propilenglicol. La dimetilformamida es un disolvente preferido.

5 La mejor forma de llevar a cabo la reacción es en condiciones anhidras; sin embargo, pequeñas cantidades de agua no ejercen efecto adverso. Por consiguiente, es preferible secar el disolvente y la amina secundaria antes de su uso.

10 Las aminas secundarias empleadas en la reacción son todas conocidas y se encuentran en el mercado. Son ilustrativas de las aminas secundarias representadas por la fórmula  $HN(R_2)(R_3)$  las aminas acíclicas dimetilamina, dietilamina, di-n-propilamina, di-n-butilamina, dibencilamina, di- $\beta$ -fenetilamina, N-metilbencilamina, N-etilbutilamina, N-metiletilamina, N-metilisopropilamina, N-etil- $\beta$ -fenetilamina o N-n-propilbutilamina; y las aminas secundarias cíclicas pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, 4-metilpiperazina, 4-etilpiperazina o 4-n-butilpiperazina.

15 Los 3-alquil- o aril-sulfonilo-3-cefem-ésteres representados por la fórmula II anterior se preparan por reacción del éster de ácido 7-acilamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxílico con un haluro de alquilsulfonilo  $C_1-C_6$ , un haluro de fenilsulfonilo, o un haluro de fenilsulfonilo sustituido, a una temperatura comprendida entre  $-5^\circ$  y  $35^\circ C$  aproximadamente, en un disolvente aprótico, en presencia de un aceptor de haluro de hidrógeno.



7 MAY, 1976

1            Los 3-halo-3-cefem-ésteres representados por la fórmula II anterior donde Y es cloro o bromo también se preparan con los 3-hidroxi-3-cefem-ésteres. Por ejemplo, se hace reaccionar 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo con cloruro de tionilo en dimetilformamida seca para dar 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

5  
10            Los 3-alkil- y aril-sulfoniloxi-3-cefem-ésteres representativos de los que pueden utilizarse en la preparación de los 3-(amino disustituído)-3-cefem-ésteres de fórmula I son 7-acetamido-3-metilsulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-fenoxiacetamido-3-metilsulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato de bencilo, 7-fenilacetamido-3-etilsulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-(p-toluensulfoniloxi)-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 7-{2-(2-furil)acetamido}-3-n-butilsulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo, 7-(D-mandelamido)-3-metanosulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 7-(D-fenilglicilamido)-3-metilsulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo y 7-benzamido-3-bencenosulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato de fenacilo.

15  
20  
25            Son representativos de los 3-halo-3-cefem-ésteres de partida el 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-fenilacetamido-3-bromo-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 7-fenoxiacetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-(D-mandelamido)-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo, 7-(D-fenilglicilamido)-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-acetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 7-{2-(fenil)-2-(terc-butiloxicarbonil)acetamido}-3-cloro-3-cefem-



1 4-carboxilato de terc-butilo, 7-benzamido-3-bromo-3-cefem-4-carboxilato de fenacilo, 7-fenoxiacetamido-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo y 7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

5 Los materiales de partida preferidos para la preparación de los 3-(amino disustituído)-3-cefem-ésteres son los 3-sulfoniloxi-3-cefem-ésteres y en particular los metilsulfoniloxi-3-cefem-ésteres.

10 Para ilustrar la preparación de un compuesto de fórmula I, se disuelve 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-metilsulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo en dimetilformamida seca y la solución se enfría a unos -5°C. Se añaden dos equivalentes molares de morfolina seca y después la solución se agita a la temperatura ambiente durante unas 4 horas. El producto, 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, se extrae de la mezcla de reacción y se aísla del extracto. En otro ejemplo, se hace reaccionar 15 7-fenoxi-acetamido-3-metilsulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo en dimetilformamida a 0°C con dos equivalentes molares de piperidina para dar, después de aislar, 20 7-fenoxiacetamido-3-piperidino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

25 Cuando el grupo 7-acilo del 3-halo- o 3-sulfoniloxi-3-cefem-éster contiene una función ácida, v.g. cuando en la fórmula I Q es un grupo carboxi o sulfo, la función ácida es bloqueada por formación de un derivado éster o es neutralizada en forma de sal antes de la reacción. Alternativamente, se emplea en la reacción un equivalente molar adicional de 30 la amina secundaria reaccionante. Los grupos éster de bloqueo que son adecuados incluyen los grupos empleados para bloquear



MAY 1978

1 el ácido carboxílico  $C_4$  del material de partida, definido por  $R_1$  en la fórmula I.

5 Son 3-(amino disustituído)-3-cefem-ésteres representativos de fórmula I el 7-fenoxiacetamido-3-dimetilamino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-pirrolidino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 7-amino-3-piperidino-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo, 7-amino-3-tiomorfolino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 10 7-{2-(2-furil)acetamido}-3-dietilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 7-acetamido-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de fenacilo, 7-fenilacetamido-3-(4-metilpiperazino)-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-(D-mandelamido)-3-piperidino-3-cefem-4-carboxilato de bencilo, 7-propionamido-3-dietilamino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 15 7-fenilacetamido-3-(N-metilbencilamino)-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-(4-clorofenilacetamido)-3-(di- $\beta$ -fenetilamino)-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo, 7-fenoxiacetamido-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 7-(4-hidroxifenilacetamido)-3-(N-metil-n-butilamino)-3-cefem-20 4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 7-(D-fenilglicilamido)-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-(D-fenilglicilamido)-3-pirrolidino-3-cefem-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, 7-{2-(1-tetrazolil)acetamido}-3-piperidino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 7-{2-(2-tiazolil)acetamido}-3-tiomorfolino-3-cefem-4-carboxilato de bencilo, 25 7-{2-(2-oxazolil)acetamido}-3-(4-etilpiperazino)-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo y 7-amino-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

30 Un grupo preferido de los 3-(amino disustituído)-3-cefem-ésteres de fórmula I son los ésteres sustituidos con



MAY 1978

1 3-amino secundario cíclico donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> están unidos para formar un grupo pirrolidino, piperidino, morfolino y 4-metilpiperazino.

5 Otro grupo preferido de compuestos son los representados por la fórmula I donde R'-C- es fenoxiacetilo, fenil-



10 acetilo, 2-tienilacetilo, mandelofilo, fenilglicilo o acetilo y -N(R<sub>2</sub>)(R<sub>3</sub>) es pirrolidino, piperidino o morfolino. Los grupos éster preferidos del término R<sub>1</sub> en la fórmula I son difenilmetilo, p-nitrobencilo y 2,2,2-tricloroetilo.

15 Para ilustrar la preparación de un aminocefem-éster preferido, se hace reaccionar 7-fenoxiacetamido-3-exometilencenam-4-carboxilato de p-nitrobencilo en metanol con ozono a unos 78°C y el ozónido intermedio formado in situ se reduce con bisulfito sódico para dar 7-fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo. El 3-hidroxiéster se aísla de la mezcla de reacción y se disuelve en dimetilformamida conteniendo óxido de propileno. Se agrega a la solución un ligero exceso molar de cloruro de metanosulfonilo, con agitación, para efectuar la sulfonilación del grupo 3-hidroxi y formar 7-fenoxiacetamido-3-metilsulfoniloxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo. El diéster se disuelve en dimetilformamida, se enfría la solución a -5°C y se añaden con agitación dos equivalentes molares de morfolina. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas y el producto 3-aminoéster, 7-fenoxiacetamido-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, se recupera de la mezcla de reacción.

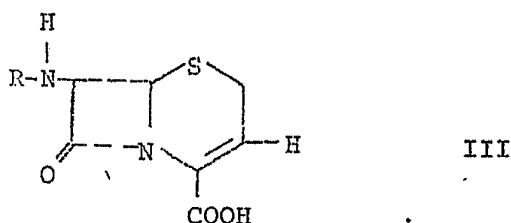
25  
30 Son representativos de los 3-aminoésteres preferidos de esta invención el 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-pirrolidino-



17 MAY 1976

1       dino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, 7-fenilacetamido-  
3-piperidino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, 7-feno-  
xiacetamido-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitroben-  
cilo, 7-(D-mandelamido)-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de  
5       difenilmetilo y 7-(D-fenilglicilamido)-3-morfolino-3-cefem-4-  
carboxilato de p-nitrobencilo.

Los 3-(amino disustituído)-3-cefem-ésteres de fórmu-  
la I son intermediarios útiles para la preparación de compues-  
tos antibióticos de 3H-3-cefema representados por la fórmula  
10       III:



15       Así, se hace reaccionar un 7-amino- o 7-acilamido-3-  
(amino disustituído)-3-cefem-éster de fórmula I, en un disol-  
vente inerte, con diborano para efectuar el desplazamiento  
reductivo del sustituyente 3-amino y dar el 3H-3-cefem-éster.  
20       La reacción se lleva a cabo preferiblemente alrededor de la  
temperatura ambiente, aunque la reacción transcurre a una  
temperatura comprendida entre 5° y 35°C. La reducción se pro-  
duce rápidamente y habitualmente es completa en 1-2 horas  
aproximadamente.

25       La reducción se lleva a cabo en condiciones anhidras,  
en disolventes inertes como los disolventes etéreos, por ejem-  
plo tetrahidrofurano, dioxano o el éter dimetílico de etilen-  
glicol. Un disolvente preferido es el tetrahidrofurano.

30       Como en la preparación de los 3-aminoésteres de fór-  
mula I, la función ácida en la cadena lateral de la posición



1 7 (el grupo 7-acilamido) se bloquea formando un éster de la misma antes de la reducción. Por ejemplo, cuando hay presente una función ácido carboxílico (fórmula I, Q = COOH), se esterifica el grupo carboxilo.

5 Los ésteres difenilmetílico, p-nitrobencílico o terc-butílico sirven como grupos de bloqueo adecuados.

10 El diborano empleado en el procedimiento es un producto comercial en forma de solución 1M en tetrahydrofurano. La cantidad requerida de diborano para uso en la reducción se obtiene empleando la parte alícuota apropiada de una solución 1M en tetrahydrofurano. En la reacción se emplea un exceso de diborano.

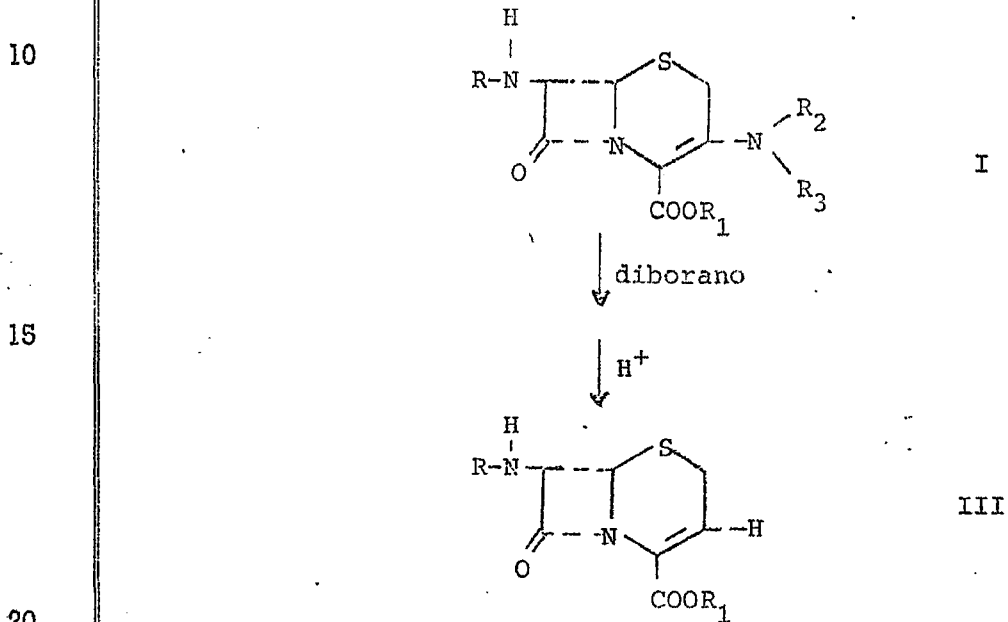
15 Después de la adición del diborano, la mezcla de reducción se agita entre 30 minutos y 2 horas y después se apaga mediante la adición de un ácido adecuado, por ejemplo ácido acético glacial. El progreso de la reducción puede ser seguido cromatográficamente, tomando un pequeño volumen de la mezcla de reacción y, después de enfriar, realizando un cromatograma en capa fina.

20 En una realización del procedimiento, se disuelve 7-fenoxiacetamido-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo en tetrahydrofurano seco y se agrega con agitación una solución de diborano en tetrahydrofurano conteniendo un exceso de un equivalente molar de diborano por mol. de amino-  
25 éster. Después de agitar durante una hora, se añade ácido acético glacial a la mezcla. Después la mezcla de reacción acidulada se calienta durante unos 15 minutos en un baño de vapor y se evapora la mezcla de reacción para separar el tetrahydrofurano y el ácido acético. Alternativamente, puede  
30 agregarse benceno a la mezcla y separarse el ácido acético en



1 forma de azeótropo con benceno. El residuo se disuelve en un  
 disolvente orgánico adecuado como acetato de etilo y la solu-  
 ción se lava con salmuera y se seca. La solución seca se eva-  
 5 3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo.

El siguiente esquema de reacción ilustra el proce-  
 so de reducción descrito:



donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son los definidos anteriormente.

Después de la reducción del 3-(amino disustituído)-  
 25 cefem-éster, el grupo éster C<sub>4</sub> del 3H-3-cefem-éster (III) se  
 separa por métodos conocidos para obtener el compuesto anti-  
 biótico en forma de ácido carboxílico libre. Por ejemplo, el  
 grupo éster p-nitrobencílico se separa por hidrogenólisis ca-  
 talítica sobre paladio en carbón; el grupo difenilmetilo  
 (benzchidrilo) se separa con ácido trifluoracético en anisol  
 30 a unos 10°C; el grupo p-metoxibencilo se separa con ácido

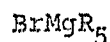


1 trifluoracético a unos 10°C; el grupo 2,2,2-tricloroetilo se  
separa con cinc y ácido; el grupo éster bencílico se separa  
por hidrogenolisis catalítica sobre catalizador de paladio.

5 Los antibióticos 3H-3-cefémicos representativos de  
los preparados por este procedimiento son el ácido 7-acetamido-3H-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3H-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-fenilacetamido-3H-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-(D-mandelamido)-3H-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-fenilmercaptoacetamido-3H-3-cefem-4-carboxílico,  
10 ácido 7-propionamido-3H-3-cefem-4-carboxílico y ácido 7-{2-(fenil)-2-(carboxi)acetamido}-3H-3-cefem-4-carboxílico.

15 Los 3-(amino disustituído)-3-cefem-ésteres de fórmula I también son útiles en la preparación de los compuestos antibióticos 3-aril- y 3-alquil-3-cefémicos. Así, se hace reaccionar un aminoéster de fórmula I con un reactivo de Grignard arílico o alquílico, en un disolvente inerte, a una temperatura comprendida aproximadamente entre -80° y 5°C. La reacción transcurre por adición del reactivo de Grignard sobre el doble enlace  $\Delta^3$  para formar un éster de ácido 3-aril- o 3-alquil-3-(amino disustituído)cefam-4-carboxílico. El cefam-éster 3,3-disustituído puede ser aislado o alternativamente se trata con un ácido como ácido fórmico, ácido acético, o ácido trifluoracético para dar, después de aislar, el 3-alquil- o 3-aril-3-cefem-éster.  
20

25 La mayoría de los reactivos de Grignard reaccionarán con los compuestos de fórmula I para formar el correspondiente 3-aril- o 3-alquil-3-cefem-éster. Sin embargo se prefieren ciertos reactivos de Grignard. Estos reactivos están representados por la siguiente fórmula

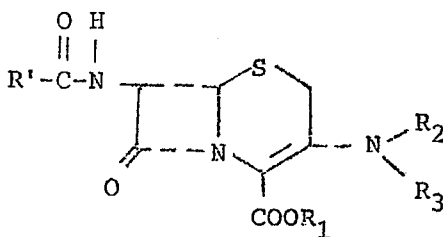




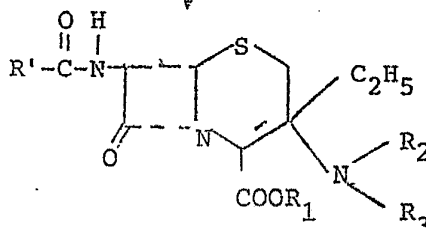
1 donde  $R_5$  es alquilo inferior  $C_1-C_4$  o fenilo.

El procedimiento es ilustrado por el siguiente esquema de reacción donde  $R_5$  es etilo y  $R'$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son los definidos en la fórmula I.

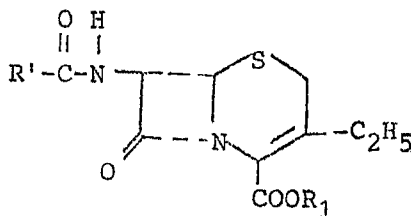
5



BrMgC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



ácido acético



30

Los disolventes que pueden ser utilizados en el procedimiento son los disolventes etéreos tales como tetrahydrofurano, dioxano o diglima. El tetrahydrofurano es un disolven-



1 te preferido.

5 Los reactivos de Grignard  $\text{BrMgR}_5$  son todos ellos compuestos conocidos, fácilmente preparados por métodos convencionales. Entre los reactivos representativos se encuentran el bromuro de metilmagnesio, el bromuro de etilmagnesio, el bromuro de n-propilmagnesio, el bromuro de isopropilmagnesio, el bromuro de n-butilmagnesio y el bromuro de fenilmagnesio.

10 En una realización del procedimiento, se disuelve 7-fenilacetamido-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo en tetrahidrofurano y la solución se enfría a unos  $-78^\circ\text{C}$ . A la solución fría se añade con agitación una solución en éter dietílico de bromuro de fenilmagnesio. Al cabo de una hora aproximadamente, la mezcla de reacción se acidula con 15 ácido acético glacial y se deja calentar a la temperatura ambiente. Después la mezcla se calienta en un baño de vapor durante unos 10 minutos y a continuación se evapora a sequedad. El producto, 7-fenilacetamido-3-fenil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, se extrae del residuo con acetato de 20 etilo.

25 Son representativos de los ésteres y ácidos 3-alkil- y 3-fenil-3-cefémicos preparados por el procedimiento de esta invención el 7-acetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, ácido 7-benzamido-3-etil-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-{2-(2-furil)acetamido}-3-fenil-3-cefem-4-carboxílico, ácido 7-(D-mandelamido)-3-fenil-3-cefem-4-carboxílico, 7-fenilmercaptoacetamido-3-etil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo o ácido 7-{2-(fenil)-2-(carboxi)acetamido}-3-fenil-3-cefem-4-carboxílico.

30 Los siguientes ejemplos ilustran mejor los compues-



1       tos de fórmula I y sus métodos de preparación y su utilidad  
      como productos intermedios en los procedimientos para la  
      obtención de compuestos antibióticos.

PREPARACION 1

5       7-{2-(2-Tienil)acetamido}-3-metilsulfonilo-3-cefem-4-carbo-  
          xilato de p-nitrobencilo

      A una solución de 4,75 g (10 milimoles) de 7-{2-(2-  
      tienil)acetamido}-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato de p-nitro-  
10      bencilo en 50 ml de dimetilacetamida seca se añaden 2 ml de  
      óxido de propileno. A la solución se añade con agitación un  
      equivalente de cloruro de metanosulfonilo y se continúa agi-  
      tando durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se reco-  
      ge en acetato de etilo y la solución se lava con una solución  
15      saturada de cloruro sódico. La fase orgánica lavada se evapo-  
      ra a vacío hasta sequedad para obtener la mezcla producto de  
      reacción como residuo. El producto de reacción se purifica  
      por cromatografía preparativa en capa fina sobre gel de síli-  
      ce, empleando para la elución acetato de etilo al 65 % en  
      hexano.

20      El producto purificado da la siguiente composición  
      elemental porcentual por microanálisis.

      Calculado para  $C_{21}H_{19}N_3O_9S_3$ :

      Teórico   : C, 45,56; H, 3,46; N, 7,59; S, 17,38

      Encontrado: C, 45,74; H, 3,56; N, 7,30; S, 17,06

25      El espectro de resonancia magnética nuclear y el  
      espectro de absorción infrarrojo concuerdan con la estructura  
      del producto formado.

      RMN (DMSO  $d_6$ ) $\delta$ : 3,47 (s, 3H, metilo), 3,80 (c ancho,  
30      2H,  $CH_2$  de la cadena lateral), 3,91 (q. 2H,  $C_2H_2$ ), 5,29 (d,  
      1H,  $C_6H$ ), 5,46 (s ancho, 2H,  $CH_2$  del éster), 5,84 (q, 1H,



1 C<sub>7</sub>H), 6,86-7,44 (m, 3H, tiofeno) y 7,98 (q, 4H, fenilo).  
 IR (suspensión) 1785, 1350 y 1158 cm<sup>-1</sup>.  
 UV (etanol)λ<sub>max</sub> 264 mμ.

EJEMPLO 1

5 Preparación de 7-[2-(2-tienil)acetamido]-3-morfolino-3-cefem-

4-carboxilato de difenilmetilo

10 A una solución de 1,170 g (2 milimoles) de 7-[2-(2-tienil)acetamido]-3-metilsulfonilo-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo en 10 ml de dimetilformamida seca, enfriada a unos -5°C en un baño de etanol y hielo, se añaden con  
 15 agitación 4 milimoles (0,348 ml) de morfolina seca. La mezcla de reacción se deja calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y al cabo de 4 horas se extrae el producto de la mezcla de reacción con una mezcla de acetato de etilo y salmuera. Se separa la capa de acetato de etilo, se seca y se  
 20 evapora para dar 1,277 g de producto crudo. El producto se recristaliza en acetato de etilo para dar 0,825 g.

Análisis elemental para C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>:

Teórico : C, 62,59, H, 5,08; N, 7,30

Encontrado: C, 62,77; H, 5,17; N, 7,18

25 RMN (DCDCl<sub>3</sub>): 2,5-3,7 (10H, m, CH<sub>2</sub> de morfolino y de la posición 2), 3,95 (2H, s, CH<sub>2</sub> de amida), 5,05 (1H, d, J = 4,5 Hz, H de la posición 6), 5,48 (1H, d/d, J = 4,5, 9,0 Hz, H en la posición 7), 6,60 (1H, s, metino del éster),  
 6,85-7,60 (13H, m, éster aromático y tiofeno) y 8,05 (1H, d, J = 9,0 NH de amida) δ.

UV (etanol)λ<sub>max</sub> 338 nm, ε = 11.380.

30 El espectro de absorción infrarrojo del producto presenta dos bandas prominentes a 1750 y 1670 cm<sup>-1</sup>.



MAY 1976

1

EJEMPLO 2

7-{2-(2-Tienil)acetamido}-3-piperidino-3-cefem-4-carboxilato  
de difenilmetilo

5

Empleando los procedimientos y el material de partida del Ejemplo 1 y utilizando piperidina en lugar de morfolina, se prepara el compuesto del título.

Análisis elemental para  $C_{32}H_{33}N_3O_4S_2$ :

Teórico : C, 65,39; H, 5,66; N, 7,15

Encontrado: C, 64,49; H, 5,71; N, 6,73

10

Absorción UV (etanol):  $\lambda_{max} = 308 \text{ nm}$ ,  $\epsilon = 16.330$

EJEMPLO 3

7-{2-(2-Tienil)acetamido}-3-pirrolidino-3-cefem-4-carboxilato  
de p-nitrobencilo

15

A una solución de 0,988 g (2 milimoles) de 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo en 10 ml de dimetilformamida seca, mantenida a la temperatura del baño de hielo, se añaden 0,375 ml (4,4 milimoles) de pirrolidina. La mezcla de reacción se continúa agitando durante una hora aproximadamente y después se diluye la mezcla con salmuera y acetato de etilo. El acetato de etilo se lava varias veces con salmuera y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del extracto seco se obtienen 845 mg de producto.

20

25

RMN ( $CDCl_3$ ): 1,4-2,4 (4H, m, pirrolidino), 2,6-4,1 (8H, m,  $CH_2$  de amida,  $CH_2$  en la posición 2 y pirrolidina), 4,9-5,7 (4H, m, 6 y 7-H de  $\beta$ -lactama y  $CH_2$  de éster), 6,9-7,1 (2H, m, tiofeno), 7,1-7,3 (1H, m, tiofeno), 7,60 (2H, d,  $J = 9,0$ ; éster aromático) y 8,2 (2H, d,  $J = 9,0$  éster aromático) y el NH de amida se produce bajo el doblete (d) a 8,2  $\delta$ .

30



MAY 1976

EJEMPLO 4

Se hace reaccionar 7-fenilacetamido-3-bromo-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo con dimetilamina siguiendo las condiciones de reacción del Ejemplo 3 para formar 7-fenilacetamido-3-dimetilamino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

EJEMPLO 5

Se prepara 7-fenoxiacetamido-3-dietilamino-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo con 7-fenoxiacetamido-3-etil-sulfonilo-3-cefem-4-carboxilato de p-metoxibencilo y dietilamina en tetrahidrofurano.

EJEMPLO 6

7-{2-(2-Tienil)acetamido}-3H-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo

A una solución de 0,576 g (1 milimol) de 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo en 20 ml de tetrahidrofurano se añaden mediante una jeringa 2 ml de una solución 1M de diborano en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante una hora a la temperatura ambiente y se añaden 15 ml de ácido acético glacial. Después la mezcla se calienta en un baño de vapor durante unos 15 minutos y se evapora a vacío con un poco de benceno añadido. El residuo se disuelve en 150 ml de acetato de etilo con un pequeño volumen de una solución saturada de bicarbonato sódico. La solución se lava cuatro veces con salmuera y se seca. La solución seca se evapora a vacío para dar 0,406 g de producto crudo.

El producto se purifica por cromatografía preparativa en capa fina, empleando acetona al 40 % en acetato de etilo para la elución, obteniéndose 0,067 g del producto.



1 RMN (CDCl<sub>3</sub>: 3,0-3,3 (2H, m, 2H en la posición 2),  
3,6 (2H, s, CH<sub>2</sub> de amida), 4,6 (1H, d, J = 5 Hz, H en la  
posición 6), 5,7 (1H, d/d, J = 5,0, 9,0, H en la posición  
5 7), 6,3-6,7 (1H, m, H vinílico) y 6,7-7,5 (15H, m, metino de  
éster, éster aromático, tiofeno y NH de amida)δ.

El producto se trata con 0,2 ml de anisol y 0,4 ml  
de ácido trifluoroacético durante 6 minutos para separar el  
grupo difenilmetilo. La mezcla se diluye con 50 ml de aceto-  
na y la solución se evapora a vacío. El residuo se disuelve  
10 en acetato de etilo y la solución se lava con ácido-base y  
después se seca sobre sulfato magnésico. La solución seca se  
evapora para dar 24 mg de ácido 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3H-  
3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 7

15 Se enfría a unos 0-5°C una solución de 306 mg (0,53  
milimoles) de 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-morfolino-3-cefem-  
4-carboxilato de difenilmetilo en 230 ml de tetrahidrofura-  
no y se añaden 0,368 ml de una solución 2,88M de bromuro de  
etilmagnesio en éter dietílico. La mezcla de reacción se  
20 agita en frío durante 45 minutos y después se añaden a la  
mezcla unos 15 ml de ácido acético glacial. La mezcla acidu-  
lada se calienta en un baño de vapor durante 10 minutos, se  
enfria y se agrega benceno. La mezcla se evapora a sequedad  
y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La solución en  
25 acetato de etilo se lava con salmuera, se seca y se evapora  
a sequedad. El producto, 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-etil-3-  
cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, se purifica por cromato-  
grafía sobre gel de sílice, empleando acetato de etilo/ace-  
tona 1:1 en volumen para la elución.

30 El espectro de resonancia magnética nuclear del 3-



1 etil-éster muestra las siguientes señales:

5 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,0 (3H, t, J = 8,0, metilo), 2,1 (2H, q, J = 8,0, CH<sub>2</sub> alílico), 3,5-4,0 (4H, m, 2H en la posición 2 y CH<sub>2</sub> de amida), 5,1 (1H, d, J = 5,0 Hz, H en la posición 6), 5,5 (1H, d/d, J = 5,0, 9,0 Hz, H en la posición 7), 6,7 (1H, d, J = 9,0 Hz, NH de amida) y 6,9-7,5 (14H, m, H aromático y grupo CH del éster)δ.

10 El producto éster etil-difenilmetílico se trata con una mezcla de 0,2 ml de anisol y 0,4 ml de ácido fórmico al 90 %, durante 6 minutos a la temperatura ambiente, para efectuar la separación del grupo éster difenilmetílico y dar 9 g de ácido 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-etil-3-cefem-4-carboxílico.

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,0 (3H, t, J = 8,0, metilo), 2,1-2,6 (2H, m, CH<sub>2</sub> alílico), 3,4-4,0 (4H, m, 2H en la posición 2, CH<sub>2</sub> de amida), 5,1 (1H, d, J = 5,0 Hz, H en la posición 6), 5,5 (1H, d/d, J = 5,0, 9,0 Hz, H en la posición 7) y 6,4-7,6 (5H, m, tiofeno, NH de amida, H carboxílico)δ.

20 EJEMPLO 8

Acido 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-fenil-3-cefem-4-carboxílico

25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 7 y empleando bromuro de fenilmagnesio en lugar de bromuro de etilmagnesio, se prepara 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-fenil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo.

30 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,6-4,0 (4H, m, 2H en la posición 2, CH<sub>2</sub> de amida), 5,3-5,7 (2H, m, β-lactama, H en las posiciones 6 y 7), 6,7 (1H, d, J = 9,0 Hz, NH de amida) y 6,8-7,6 (19 H, m, H aromático y metino de éster)δ.

El grupo éster difenilmetílico se separa con una mez



MAY 1976

1

cla de anisol y ácido trifluoracético para dar el compuesto ácido 3-fenil-3-cefémico.

5

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,6-4,1 (4H, m, CH<sub>2</sub> de amida y CH<sub>2</sub> en la posición 2), 5,3-5,7 (2H, m, β-lactama, H en la posición 6 y 7), 6,7-7,4 (8H, m, H aromático y NH de amida) y 7,7 (1H, s ancho, H carboxílico)δ.

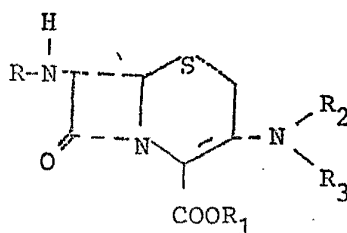
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10

1. Un procedimiento para la preparación de ésteres de 3-amino disustituído-cefalosporina de fórmula:

15



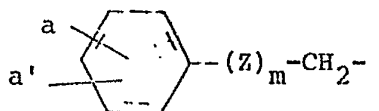
donde R es hidrógeno o un grupo acilo

20



donde R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fenilo, halofenilo, metilfenilo, hidroxifenilo, nitrofenilo, aminofenilo o metoxifenilo; o R' es un grupo de fórmula:

25



donde a y a' son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, nitro, amino o carboxi,

Z es oxígeno o azufre y m es 0 o 1; o

R' es un grupo de fórmula

30





1

donde P es tienilo, fenilo o

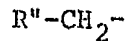


5

donde a y a' son los definidos anteriormente;

Q es hidroxilo, amino, carboxi o -SO<sub>3</sub>H; o

R' es un grupo de fórmula



donde R'' es tienilo, furilo, 2-oxazolilo, 2-tiazolilo o

10

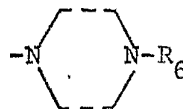
1-tetrazolilo;

R<sub>1</sub> es bencilo, 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, difenilmetilo, terc-butilo o 2,2,2-tricloroetilo y

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, por separado, son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, bencilo o fenetilo y, cuando se toman juntos con el átomo

15

de nitrógeno al que están unidos, son pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino o un grupo piperazino 4-sustituído de fórmula

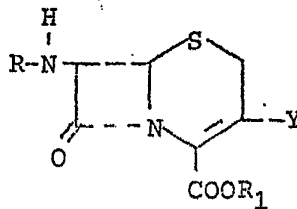


20

donde R<sub>6</sub> es alquilo inferior C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

25



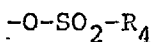
II

donde R y R<sub>1</sub> son los definidos anteriormente e Y es cloro, bromo o un grupo sulfonilo de fórmula

30

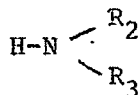


1



donde  $R_4$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fenilo, halofenilo o metilfenilo, con dos equivalentes molares como mínimo de una amina secundaria de fórmula:

5



donde  $R_2$  y  $R_3$  son los definidos anteriormente, a una temperatura comprendida entre  $-5^\circ$  y  $35^\circ C$ , en un disolvente orgánico polar.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el disolvente orgánico polar es dimetilformamida.

15

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2 para la preparación de 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-morfolino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, caracterizado por hacer reaccionar con morfolina el 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-metilsulfonilo-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo.

20

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2 para la preparación de 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-piperidino-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo, caracterizado por hacer reaccionar con piperidina el 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-metilsulfonilo-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo.

25

5. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2 para la preparación de 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-pirrolidino-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo, caracterizado por hacer reaccionar con pirrolidina el 7-{2-(2-tienil)acetamido}-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato de p-nitrobencilo.

30

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE 3-AMINO



1976

1

DISUSTITUIDO-CEFALOSPORINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintinueve páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 11 mayo 1.976  
BERNARDO UNGRIA

10

15

20

25

30